LINFOMA DE HODGKIN

Son proliferaciones clonales neoplasias de linfocitos que afectan órganos linfáticos y extra linfáticos frecuencia- 25% de todos los linfomas. Donde sea que hayan linfocitos puede surgir un linfoma.

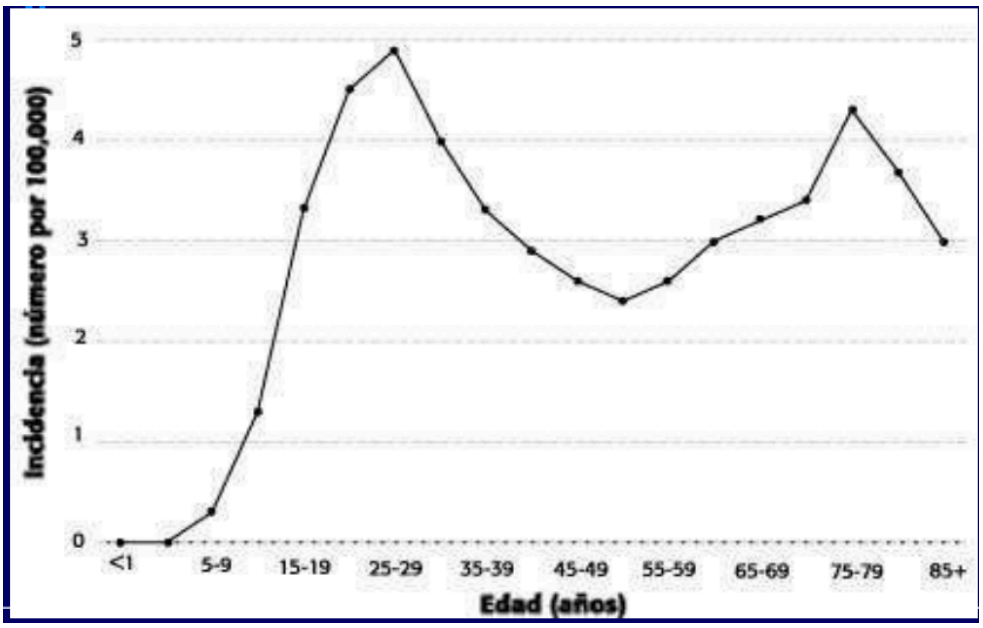
1. Linfomas De Hodgkin (25%) es curable en el 80% de los casos, especialmente en estados tempranas 1 y 2
2. Linfomas No Hodgkin (75%)

Epidemiología

- Constituye el 25% de los linfomas.
- Menos del 1% de los procesos malignos.
- Sexo: Más frecuente en hombres
- Raza: Más frecuente en raza blanca
- Rel. Familiar: Más frecuente en hermanos (5-9 veces
- más)
- Nivel socioeconómico elevado
- Edad: dos picos de presentacion 20-30(aqui se presentan con mas frecuencia los no hodgkin) años y 60- 70
- años.
- Relación con el virus Epstein-Barr: 20% de los pacientes
- tienen DNA EBV en el genoma de las células malignas.

Linfoma de Hodgkin porcentajes de incidencia con respecto a la edad 1996-2000

los no hodgkin van a afectar a los hombre en edad productiva 40-50 años hombres blancos con más frecuencia



Factores predisponentes

- Predisposición genética
- Inmunosupresión adquirida o congénita
- Asociada a infecciones virales epstein barr virus
- Historia previa de mononucleosis infecciosa aumenta el riesgo de LH
- Se ha encontrado títulos elevado de anticuerpos EBV antes del diagnóstico de LH
- Una serologia positiva para EBV representa un factor de riesgo para LH
- En un 30% de los LH se encuentra fragmentos genomicos de EBV

Patología del Linfoma de Hodgkin

La célula neoplásica es la célula de Reed- Stemberg.

Es una célula grande binucleada con nucleolos prominentes su estirpe linfocito B. Las células

lacunares son una variante de Reed- Stemberg, el núcleo se retrae por bandas de colágeno, se acompaña de un
infiltrado heterogéneo de histiocitos, eosinófilos y células
plasmáticas.
La célula rs es la celula maligna de LH, posee dos o tres nucleos y u nucleolo prominente.
La característica histológicas y los síntomas de LH se han atribuido a la cantidad de citoquinas que secretan las células RS y de los cuales incluyen IL-1, IL-6 y FNT

Clasificación Patológica de Rye

- Esclerosis Nodular 40-60% (mas frecuente y afecta con mayor frecuencia al sexo femeninio, tambien es las frecuente que afecte los ganglios mediastinales. Es la de mejor pronóstico)
- Celularidad Mixta 20-30%
- Predominio Linfocitico 5-10%
- Depleción Linfocitaria <5% peor pronóstico

CLASIFICACIÓN OMS

Clasificación de LH que actualmente se utiliza

- Nodular, predominio linfocitario (este es de mejor pronóstico).
- Linfoma de Hodgkin clásico:
    1. Esclerosis nodular,
    2. Clásico, rico en linfocitos
    3. Celularidad mixta
    4. Depleción linfocitaria

Relación clínico-patológica de LH

SUBTIPOS

➔ Nodular de predominio linfocítico

- Afecta del 10 al 15% de los pacientes

- 33% de los pacientes son menores de 15 años
- Relación H:M 4:1
- enfermedad localizada
- Las células RS son infrecuentes en este tipo de LH

Es la única variante en la cual se considera dar un tratamiento localizado a partir de radioterapia. Etapa temprana y sin síntomas

➔ Esclerosis Nodular:

- Más frecuente en mujeres y adultos jóvenes de 35 años.
- Afecta ganglios cervicales y mediastinales
- Presencia de células lacunares. características de la esclerosis nodular
- Son de buen pronóstico

➔ Predominio Linfocítico:

1. Forma nodular: evolución lenta, recurrente, indolente. Puede desarrollar un LNH más agresivo.
2. Forma Difusa: Rara vez presenta recaída, pero suele ser fatal

➔ Celularidad Mixta:

- Se diagnostica en un estadio avanzado
- Tiene mayor cantidad de células de Reed Stemberg, con un infiltrado heterogéneo.
- Pronóstico intermedio.

➔ Depleción Linfocitaria:

- Afecta a pacientes de edad avanzada
- Es una enfermedad agresiva
- Generalizada al momento del diagnóstico
- Mal pronóstico.
- Generalmente es diseminado.

Signos y Síntomas

Crecimiento de ganglios

- Linfadenopatías discretas, asintomáticas, superficiales.
- Dolor en las adenomegalias después de la ingesta de alcohol.
- Fiebre Pel-Ebstein (fiebre ondulante, a veces da fiebre hoy y dentro de par meses vuelve a dar fiebre). la fibre en el no LH es sostenida.

- Síntomas B: Pérdida de peso, fiebre, diabetes y prurito. nos vana permitir hacer una clasificación del estadiaje clínico
- Hepatoesplenomegalia
- Crecimiento mediastinal
- Invasión a cualquier órgano de la economía
- Invasión extraganglionar es menos frecuente en Hodgkin que en no Hodgkin
- Su diseminación siempre seguirá una progresión ordenada. va migrando de una región linfática a otra sin dar saltos. El no hodgkin da saltos no va por orden

Síntomas B

- Pérdida de peso
- Fiebre
- Diaforesis
- Prurito

Invasión de Médula Ósea

- Generalmente en ptes. con síntomas B.
- Neutropénicos
- Se observan células de Reed-Stemberg,se asocia a eosinofilia.

- La relación Eritroide:Mieloide está aumentada

Diagnóstico

- Historia clínica y examen físico.
- Biopsia ganglionar. Hematoxilina y eosina,
- En general suficiente en EH clásico, (en particular en Esclerosis nodular).
- Cuando existe dificultades diagnósticas; estudio inmunohistoquímico, con CD15, CD30, (particular para identificar el Hodking). Paneles B y T, ALK 1, y CD20. –
- Enfermedad de predominio linfocitario: CD20, CD57,
- CD15, CD 30, CD3.
- En presencia de síntomas B, se debe hacer aspirado de médula ósea y biopsia ganglionar, para ver hasta dónde se extiende a enfermedad. la afectacion de medula osea es mas frecuente en no hodgkin.

Exámenes al diagnóstico

Valoración humoral, y general:

- Hemograma
- VES
- Funcional y enzimograma hepático.
- Fibrinemia
- Beta 2 microglobulina
- LDH
- PEF
- Sideremia
- Cupremia
- HIV
- Hepatitis b y c
- ECG/ Ecocardiograma. previo al uso de quimioterapia por los citoxicos
- BMO: estadìos tempranos opcional. Estadío IIB o más obligatorio.

Pruebas de laboratorio

Plaquetas: pueden estar normales

- Trombocitopenia (hiperesplenismo, compromiso de médula ósea o autoinmunidad).

Serie Eritrocítica:

- Anemia Normocitica Normocromica(50%)
- Anemia Hemolitica Coombs + (3-10%) esta mas asociada al no hodgkin
- Reticulocitos normales o aumentados
- Hipoferremia (asociada a la normo-nomo)
- eritrocitosis (es raro pero aparece, una poliglobulia es decir aumento de la cantidad de GR).

Leucocitos:
Pueden estar aumentados, normales o
muy raro disminuidos.

- Eosinofilia (10-20%)
- Neutrofilia
- Monocitosis (10-20%)
- Linfopenia (33%)
- Pancitopenia es raro

Causas de daño Renal

- Infiltración directa
- Obstrucción de ambos ureteros por adenopatías paraórticas o pélvicas

Diagnostico Diferencial LNH Y LH

Linfadenopatias Persistentes:

a) Variación normal
b) Infección viral (HIV, arbovirus,EBV)
c) Dengue
d) Tuberculosis

e) Toxoplasmosis
f) Sífilis

Estudios de Imágenes. Para determinar la extensión de la enfermedad
- RX Tx,
- TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- Eventuales: centellograma con galio,
MRI, PET.

Estadificación LNH Y LH
Ann Arbor

Estadío

- I Una región ganglionar (puede ser donde sea)
- II Dos o más regiones ganglionares o estructuras linfoides en el mismo lado del diafragma
- III Afección de territorios ganglionares o estructuras linfoides a ambos lados del diafragma.
- IV Afección diseminada de una o más localizaciones extralinfáticas con o sin afección ganglionar. (higado Y MO son las mas frecuentes).

- Enfermedad extraganglionar: se agrega el sufijo E si la extensión es por contigüidad, si es a distancia se considera E IV.
- Síntomas B: A o B en su ausencia o presencia.
- Enfermedad voluminosa o bulky: masa igual o mayor a 1/3 del mediastino, o masa adenopática de 10 cm de diámetro. Mal pronostico

Factores de Riesgo Adversos de mal pronostico

- Síntomas B
- Enfermedad Bulky; más de 10 cm
- VSG mayor de 50mm,
- Enfermedad extranodal mas frecuente en LNH
- Más de tres regiones ganglionares

- comprometidas

Tratamiento del Linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular (NLPHD)

- RT(radioterapia) de campo involucrado, 20 a 30 Gy.
  etapa temprana 1 y 2 A, o sea sin síntomas b.
  con sintomas b con quimioterapia

Enfermedad temprana y favorable:

- ABVD por 4 ciclo. adriamicina o doxorubicina, bleomicina, vinblastina y DTC
- RT de campo involucrado a dosis reducidas,(30-35 Gy). radioterapia localizada ya sea a enfermedad residual o para consolidación

Enfermedad temprana y desfavorable:

- ABVD por 6 ciclos. (primera línea de Tx).
- RT de campo involucrado a dosis de 30-35 Gy.

Enfermedad avanzada

- BEACOPP escalado 6 series, o ABVD 8 series. etapas avanzadas
- RT en sitio bulky al debut lesión mayor de 2,5 cm al final del tratamiento. (en estos esquemas es más intensa la QT y se asocia con Rtp).

Enfermedad resistente a la quimioterapia: (progresa bajo tratamiento o no logra la RC)

- QT por 3 series y TAMO. transplante de medula osea

Enfermedad en recaída con síntomas B

- Antes de los 12 meses: localizada o diseminada: QT, y TAMO
- Luego de los 12 meses: localizada: TCT o QT por 3 series y TAMO

- diseminada: QTpor 3 series y TAMO

Recaída localizada en sitio no irradiado y sin síntomas B antes y después de los 12 meses:

- QT, y RT o QT por 3 series y TAMO. 8-

Recaída localizada en sitio irradiado, con síntomas B, en sitios extranodales, o localizada en sitios previamente irradiados:

- QT por 3 series y TAMO

Inmunoterapia

Eficacia del brentuximab

- Se utiliza para las recaidas
- Respuesta cerca del 75%
- Remisiones completas cercanas al 50%
- Mediana de supervivencia sin progresión de 4 a 8 meses
- brentuximab vedotina es un anticuerpo dirigido contra CD30 que se une al inhibidor de microtúbulos monometil auristatina.
- El CD30 es una diana terapéutica porque se expresa en las células de reed-sternberg malignas de LH, pero casi no expresa en las células normales.
- Los pacientes toleran bien el brentuximab y se pueden utilizar para lograr una respuesta clínica completa antes de un trasplante autólogo o alogénico de células madres.

Eficacia del Pembrolizumab

- Tasa de respuesta general del 64% al 74%
- Tasas de respuesta completa del 22.4%
- Bien tolerado
- Puede utilizarse para lograr una remisión clínica completa antes de un trasplante autólogo o alogénico de células madres

Trasplante de médula ósea

- Este tratamiento produjo tasas de respuesta a 3 y 4 años de hasta 50%
- Morbilidad muy alta

tratamiento de linfoma de hodgkin en recidiva

1. brentuximab
2. quimioterapia con trasplante de células madres
3. nivolumab o pembrolizumab
4. quimioterapia combinada
5. radioterapia

Pronóstico

➔ Con un tratamiento oportuno y apropiado, más del 80% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estados I o II sobreviven por un período no menor de 10 años.

➔ Mientras que aquellos con enfermedad ampliamente diseminada deben someterse a un tratamiento más intenso, con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente el 60%